

# 树突状细胞在过敏性疾病发病中的作用机制和治疗价值

毛培<sup>1,2</sup>, 王妍妍<sup>1</sup>, 黄功华<sup>1\*</sup>

1. 广东省医学免疫与分子诊断重点实验室//广东医科大学, 广东东莞 523808

2. 广东医科大学医学技术学院, 广东东莞 523808

**摘要:** 过敏性疾病是机体免疫系统对环境某些过敏原的不适当或过度的免疫反应而产生的炎症性疾病, 其发病机制仍有待阐明。树突状细胞(DC)作为免疫系统的重要上游调节因子, 在过敏反应的启动和调控中扮演关键角色, 特别是在过敏原的提呈和T细胞免疫反应的诱导过程中。DC在多种过敏性疾病中如过敏性哮喘、特应性皮炎、食物过敏等均发挥重要作用。许多针对DC的治疗策略, 尤其是靶向DC的免疫疗法, 均源自于对其功能的深入研究。该文概述了DC的生物学特性, 探讨了不同DC亚群在过敏性疾病发病机制中的作用, 并总结了以DC为中心的治疗进展, 为通过靶向DC治疗过敏性疾病提供新策略。

**关键词:** 树突状细胞; 过敏性疾病; 免疫调节

**DOI:** 10.20227/j.cnki.2096-3610.2025.02.004

## The role of dendritic cells in the pathogenesis and therapeutic value of allergic diseases

MAO Pei<sup>1,2</sup>, WANG Yanyan<sup>1</sup>, HUANG Gonghua<sup>1\*</sup>

1. Guangdong Provincial Key Laboratory of Medical Immunology and Molecular Diagnostics//Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China

2. School of Medical Technology, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China

**Abstract:** Allergic diseases are inflammatory conditions caused by inappropriate or excessive immune responses to certain environmental allergens. The underlying mechanisms remain incompletely understood. Dendritic cell (DC) play a pivotal role as key upstream factors of allergic reactions, particularly in orchestrating allergen presentation and T cell immune response induction. DC are critically implicated in the pathogenesis of diverse allergic diseases, including allergic asthma, atopic dermatitis, and food allergies. Many therapeutic strategies targeting DC in allergic diseases have been developed through functional studies. Here, we review the biological characteristics of DC, discuss the roles of distinct DC subsets in the pathogenesis of allergic diseases, and highlight the advances in DC-centered therapies, providing new strategies for treating allergic diseases by targeting DC.

**Key words:** dendritic cell; allergic disease; immunomodulation

过敏性疾病是机体免疫系统对外界过敏原的异常免疫反应, 能够引起局部或全身性炎症, 包括过敏性鼻炎(AR)、过敏性哮喘(AA)、特应性皮炎(AD)和食物过敏(FA)等。此类疾病是遗传和环境因素复杂的相互作用的结果。近几十年来, 随着全球经济的快速增长, 过敏性疾病已经成为当今社会最常见的疾病之一。无论是在发达国家还是发展中国家, 过敏性疾病的发病率都明显上升<sup>[1]</sup>。过敏性疾病的发病机制一直是免疫学研究的重点。大量研究表明, 过敏性疾病的发生与免疫系统功能失调密切相关, 由IgE介导的I型超敏反应和2型辅助

性T(T helper 2, Th2)细胞反应主导<sup>[2]</sup>。Th2细胞通过释放效应性细胞因子如IL-4、IL-5、IL-9、IL-13和IL-31引发抗体向IgE的转换、肥大细胞和嗜酸性粒细胞的积累、黏膜表面的黏液产生或皮肤瘙痒和屏障功能的丧失。参与建立和启动过敏反应的主要效应细胞是抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APC; 包括DC和巨噬细胞)、Th2细胞、产生IgE的浆细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞和2型固有淋巴细胞(group 2 innate lymphoid cells, ILC2)<sup>[3]</sup>。

在生理条件下, DC是唯一可以激活未致敏初

收稿日期: 2024-12-03

基金项目: 国家自然科学基金(82371758)

作者简介: 毛培, 硕士, E-mail: maopei53@163.com

通信作者: 黄功华, 博士, 研究员, E-mail: gonghua.huang@gdmu.edu.cn

始T细胞的APC,可以有效地摄取、处理和提呈抗原,具有将初始CD4<sup>+</sup>T细胞分化为不同Th亚群的能力。DC是调节过敏反应的重要上游细胞,是连接抗原和T细胞的桥梁。大量研究表明DC在调控与Th2免疫反应相关的过敏性疾病中发挥了关键作用。本文将对DC在过敏性疾病中的作用机制、研究进展以及潜在的治疗应用作一综述,旨在为过敏性疾病治疗及预防提供新的思路和方法。

## 1 DC的生物学特性

DC来源于骨髓造血干细胞,因成熟的DC形态似树突状或伪足样凸起而得名,其分化受FMS样酪氨酸激酶3配体调节<sup>[4]</sup>。根据表型特点、个体发育和功能特性,DC可分为浆细胞样DC(plasmacytoid DC, pDC)、常规DC(conventional DC, cDC)和单核细胞来源的DC(monocyte-derived DC, moDC),其中cDC又分为1型cDC(cDC1)和2型cDC(cDC2)。

DC是体内最强大的专职APC,其遍布全身,在大多数淋巴或非淋巴组织中有不同的分布频率,尤其在淋巴器官和与环境接触表面,如肠道和皮肤,DC是免疫损伤的关键前哨细胞<sup>[5]</sup>。在外周组织中,DC以未成熟状态存在,以表达低水平的主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)分子和共刺激分子为特征,参与对环境中的抗原的捕获摄取。未成熟DC表达一系列用于病原体相关分子模式和继发性炎性化合物的识别受体,如Toll样受体、核苷酸结合寡聚化结构域蛋白、RIG-I样受体、C型凝集素受体、细胞因子受体和趋化因子受体等。DC激活后逐渐成熟,并迁移到次级淋巴器官,将在外周捕获的抗原提呈给CD8<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>T细胞<sup>[6]</sup>。成熟DC高表达MHC分子和共刺激分子,如白细胞分化抗原40(CD40)、CD70、CD80和CD86,这些分子可与效应性T细胞的共刺激分子配体结合,活化T细胞,参与机体免疫应答<sup>[7]</sup>。活化的CD4<sup>+</sup>T细胞分化为不同的效应性细胞亚型,包括Th1、Th2、Th9、Th17、Th22、Tfh细胞以及调节性T(regulatory T cells, Treg)细胞等,然后通过分泌不同功能的效应性因子介导免疫调节功能<sup>[8]</sup>。通常情况下,cDC1主要活化Th1和CD8<sup>+</sup>T细胞,而cDC2通过诱导CD4<sup>+</sup>T细胞应答,在抗过敏、病毒、真菌和蠕虫感染及自身免疫病中发挥关键作用<sup>[9]</sup>。

## 2 DC在过敏性疾病中的作用机制

DC在过敏性疾病中扮演双重角色。一方面,DC通过识别和提呈过敏原,激活特定的T细胞群体(如Th2细胞),促进其分泌IL-4、IL-5等细胞因子,直接或间接诱发嗜酸性粒细胞浸润、肥大细胞脱颗

粒、抗原特异性IgE产生等过敏性炎症反应,最终诱发过敏性鼻炎、过敏性哮喘、特应性皮炎、食物过敏等过敏性疾病。另一方面,DC也可以通过分泌IL-10、一氧化氮或吲哚胺-2,3-双加氧酶等抑制效应性T细胞活化,同时促使Treg细胞分化来诱导免疫耐受反应,以维持免疫系统稳态<sup>[10]</sup>(图1)。

### 2.1 DC在过敏性哮喘中的作用机制

哮喘是一种涉及多种细胞类型之间复杂相互作用的异质性疾病,发病机制复杂多样。过敏性哮喘主要由Th2细胞介导,以嗜酸性粒细胞增多和对类固醇治疗敏感为特征。DC在诱导和维持Th2细胞介导的哮喘发病中发挥重要作用<sup>[11]</sup>,但触发该功能的信号机制尚未完全阐明。

目前研究表明DC亚群在哮喘发病过程中所发挥的作用复杂多样。尽管有研究发现cDC1在过敏性哮喘小鼠肺中数量未增加<sup>[12]</sup>,但其可在体外刺激Th2反应,并在慢性哮喘模型中能促进嗜酸性粒细胞募集<sup>[13]</sup>。过敏性哮喘患者支气管肺泡灌洗液中cDC1有明显增加,但在支气管组织中的数量则没有明显变化<sup>[14]</sup>。我们近期研究发现p38 $\alpha$ 信号通路在哮喘致敏阶段介导DC和Th2细胞之间的相互作用。深入研究发现,cDC1中的p38 $\alpha$ 信号通过调节MK2-c-FOS-IL-12信号轴来调节Th2细胞分化<sup>[15]</sup>。总体而言,cDC1在过敏性哮喘发病机制中扮演着复杂的角色,不能单纯依据其数量变化判断其对哮喘病程的影响,后续研究需综合考量其功能和分布等多方面因素。cDC2则因其高效的抗原加工和提呈能力,在多种哮喘模型中倾向于诱导Th2细胞反应,清除cDC2能够明显抑制过敏性哮喘中Th2细胞的发育<sup>[16]</sup>。cDC2还可诱导Tfh细胞增强生发中心B细胞产生抗原特异性IgE的能力<sup>[12]</sup>,进一步促进过敏性哮喘的发生。另一方面,cDC2在维持免疫系统稳态中也起着关键作用,TNF- $\alpha$ 能够促进cDC2表达转录因子T-bet,产生IL-12来抑制Th2细胞的分化<sup>[17]</sup>。此外,cDC2还能通过分泌IL-6增强CD4<sup>+</sup>T细胞中细胞因子信号转导抑制因子3的表达,进一步抑制IL-2信号通路和Th2细胞的早期分化<sup>[18]</sup>。总之,cDC2在过敏性哮喘以及免疫系统稳态的维持中发挥多重作用,后续针对过敏性哮喘治疗和免疫调节的研究,cDC2或是重要靶点。pDC具有较低的摄取、加工和提呈抗原的能力,在功能上不同于cDC。pDC一方面通过产生IFN- $\alpha$ 在抗病毒免疫和过敏原耐受中发挥作用,另一方面,它们还能通过IFN- $\alpha$ 抑制ILC2的存活和功能,来减轻气道高反应性和气道炎症<sup>[19]</sup>。在过敏性哮喘中,pDC表现出一定的保护作用,但这种保护作

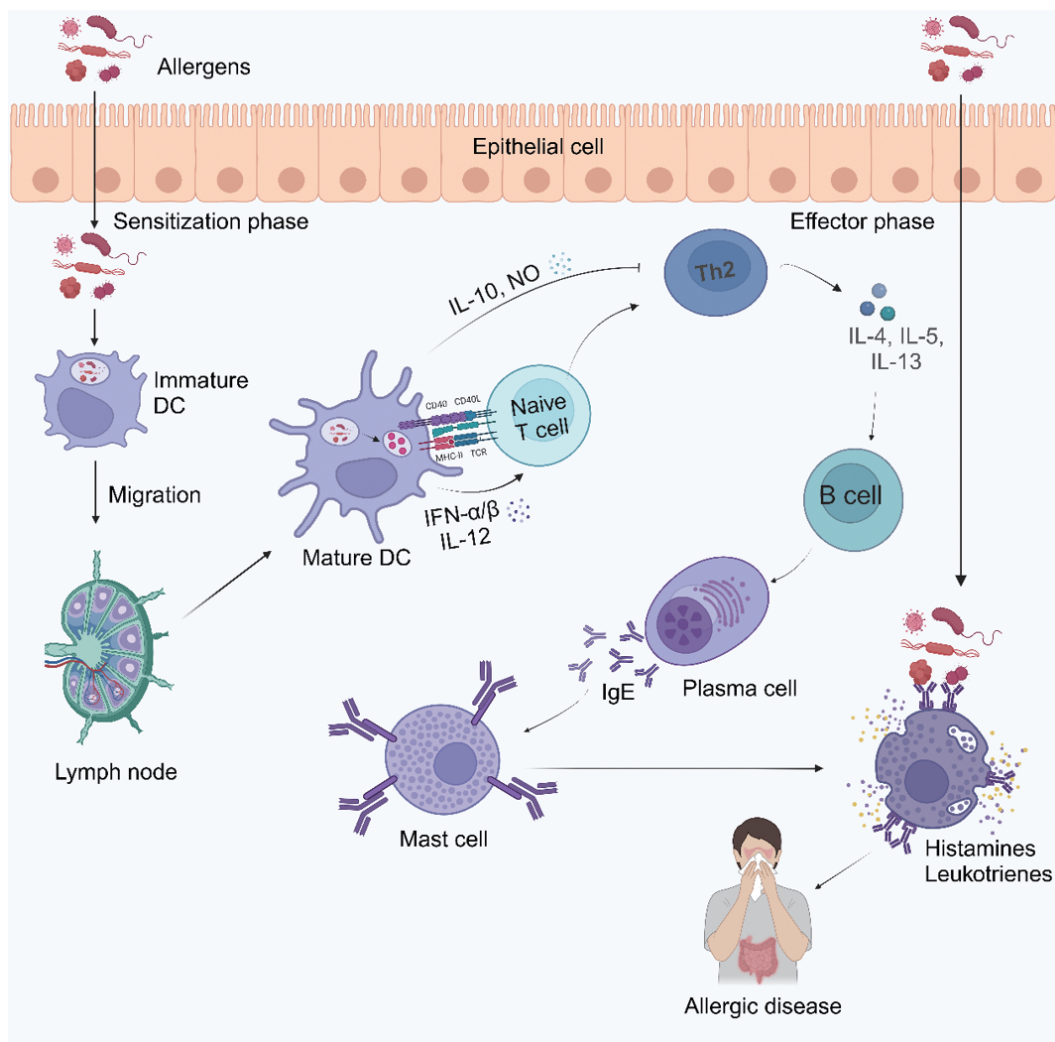


图1 DC在过敏性疾病中的作用机制示意图

致敏阶段,多种过敏原侵入上皮细胞被未成熟DC识别摄取,然后DC迁移到淋巴结。在淋巴结中,未成熟DC逐渐成熟,将抗原分解为抗原肽提呈给初始T细胞。成熟DC表面表达MHCII、CD40等共刺激分子,并分泌细胞因子如IFN- $\alpha/\beta$ 和IL-12。在这些因子作用下,初始T细胞分化为Th2细胞,并分泌2型细胞因子(包括IL-4、IL-5和IL-13),在Th2细胞因子的作用下,B细胞增殖分化为浆细胞,浆细胞产生IgE抗体,IgE抗体与肥大细胞表面的Fc $\epsilon$ RI受体结合,使肥大细胞致敏。效应阶段,当过敏原再次入侵机体时,与肥大细胞表面结合的IgE发生交联,导致肥大细胞脱颗粒,释放组胺、白三烯等炎症介质,从而引发过敏症状。同时DC也分泌IL-10和NO等调节性分子抑制Th2反应,维持免疫平衡。NO:一氧化氮;leukotrienes:白三烯;histamines:组胺。Created in BioRender. Huang, G. (2025) <https://BioRender.com/x38w507>。

用存在年龄差异性。在儿童哮喘患者中,pDC的百分比和IFN- $\alpha$ 水平明显低于成年人,这种新生儿pDC-上皮细胞相互作用的损害可能是过敏原诱导的气道炎症发展的易感因素<sup>[20]</sup>。以上研究成果进一步凸显深入理解不同DC亚群及其作用背景对于指导疾病的靶向治疗以及预测临床实践的重要性。

## 2.2 DC在食物过敏中的作用机制

食物过敏是机体免疫系统对摄入的食物蛋白抗原产生的异常免疫反应。食物过敏在发达国家已成为一种日益严重的流行病,其影响范围广泛,涉及儿童和成人。在美国,大约有8%的儿童和

11%的成人受到食物过敏的影响<sup>[21]</sup>。食物过敏可分为两种类型:速发型(IgE介导的过敏反应)和细胞介导的迟发型(食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征)<sup>[22]</sup>。食物过敏主要由食物特异性IgE抗体介导,即使是微量过敏性食物的摄入也可能触发一系列临床症状,包括胃肠不适、皮疹、心血管和呼吸系统损害,严重者发生潜在致命危险。因此,了解食物耐受和过敏的机制对于促进过敏的靶向治疗非常重要。有效地建立口服抗原的免疫耐受是值得深入研究的科学问题。耐受性是肠道免疫系统对食物抗原的主要免疫反应,即便在缺乏常规过敏原接触的情况下,其也能持续(即形成记忆)对潜在的食



物过敏原保持低反应或不反应状态。

正常情况下,肠道DC能够诱导机体对食物的免疫耐受。DC功能失调或肠道菌群失衡则会导致机体对食物抗原的错误免疫反应,从而引发食物过敏。因此,了解DC在食物过敏中的潜在作用机制,对确定治疗靶点和推进过敏性疾病的基础研究至关重要。对肠道DC的研究主要集中于肠固有层、肠系膜淋巴结和派氏集合淋巴结。食物抗原可以通过多种途径被肠道固有层中的APC捕获,这些途径包括:(1)与杯状细胞相关的抗原通道<sup>[23]</sup>,这些通道允许大分子抗原从肠腔直接进入固有层中的DC;(2)派氏集合淋巴结中的微折叠细胞摄取;(3)CX3CR1<sup>+</sup>巨噬细胞在肠腔内对抗原的摄取并将其传递给CD103<sup>+</sup>DC<sup>[24]</sup>。CD103<sup>+</sup>DC被认为是黏膜调节DC,通过表达视黄醛脱氢酶-2和吡啶胺-2,3-双加氧酶,直接促进初始T细胞分化为Treg细胞<sup>[24]</sup>。这些DC以CCR7依赖性方式从肠固有层迁移到肠系膜淋巴结,并诱导外周Treg(pTreg)细胞分化<sup>[25]</sup>。此外,肠系膜淋巴结中最近发现的新型DC样ROR $\gamma$ t APC群体已被证明足以促进肠道微生物群特异性Treg细胞的分化,从而导致耐受性<sup>[26-27]</sup>。若阻断正常淋巴结引流、破坏淋巴细胞迁移或缺乏CCR7都将妨碍小鼠口服耐受的形成<sup>[28]</sup>,而清除cDC将导致pTreg细胞减少和口服耐受的缺失<sup>[29]</sup>。因此,细胞迁移及DC的完整性是维持口服耐受的必要条件。据报道,肠道pDC通过介导抗原特异性T细胞缺失或诱导Treg细胞分化来促进口服耐受性诱导<sup>[30]</sup>。与过敏婴儿相比,能够耐受花生暴露的婴儿血液中pDC的比例增加<sup>[31]</sup>。上述研究提示pDC与食物耐受、预防过敏存在关联,为后续研究食物过敏的防治靶点提供了线索。将人DC和T细胞共培养,也可用于研究特异性T细胞介导的针对食物过敏原的反应<sup>[32]</sup>。这些结果表明DC在口服耐受中发挥重要作用。

除免疫耐受外,肠道微生物的作用也是研究热点之一。宿主-微生物共生是维持健康和免疫稳态的重要组成部分。最近有研究通过比较无特定病原体、无菌和无抗原小鼠的肠道免疫反应,发现膳食抗原在正常条件下诱导了大部分pTreg细胞在肠固有层中的发育。此外,研究还发现,无抗原小鼠的肠固有层中pTreg细胞数量减少,且DC亚群的组成发生了变化,这表明膳食抗原和共生微生物抗原共同参与了pTreg细胞的生成<sup>[33]</sup>。肠道微生物的代谢产物是宿主-微生物互利共生的关键决定因素。Trompette等<sup>[34]</sup>研究发现肠道微生物代谢膳食纤维而产生的代谢产物短链脂肪酸,可以通过促进巨噬细胞和DC前体的产生来保护肺免受过敏性炎

症的影响。细菌的某些代谢物,如胆汁酸代谢物3 $\beta$ -羟基脱氧胆酸、丁酸盐和乙酸盐,也促进Treg细胞的发育。它们与DC上的受体结合并调节DC以促进Treg细胞发育,从而防止小鼠模型中食物过敏的发展<sup>[35]</sup>。Sikder等<sup>[36]</sup>也证实小鼠低纤维饮食导致的微生物变化减少了新生儿肠上皮细胞分泌DC生长因子Flt3 L,造成pDC发育障碍进而导致婴儿下呼吸道感染严重程度增加。尽管这些发现阐明了DC和Treg的重要作用,该作用促进健康DC稳态的过程仍然不明确。在分子机制研究方面,Fu等<sup>[37]</sup>研究表明益生菌干酪乳杆菌依赖于NF- $\kappa$ B信号通路的激活,直接调节耐受性DC(tolerogenic DC, tDC)和Treg细胞的发育,而口服干酪乳杆菌可减轻过敏症状和肠上皮损伤。提示DC参与到益生菌抗过敏的机制中,DC的功能状态受到益生菌调控,进而影响过敏反应进程。Li等<sup>[38]</sup>则发现食物过敏患者的tDC功能失调,而肠道组织产生的半乳糖凝集素9不足是降低食物过敏tDC中IL-10表达的因素之一。如果同时给予半乳糖凝集素9和NF- $\kappa$ B抑制剂则可恢复食物过敏tDC诱导1型调节性T细胞的能力。因此,DC自身功能异常是推动食物过敏发展的因素之一。综上所述,DC的发育和功能调节在诱导食物过敏免疫反应中发挥关键作用。

### 2.3 DC在特应性皮炎中的作用机制

特应性皮炎是最常见的炎症性皮肤病,通常与其他特应性疾病如食物过敏和哮喘密切相关。特应性皮炎在儿童中的发病率介于15%~20%,而成人的发病率约为10%,为全球第15位最常见的非致命性皮肤疾病<sup>[39]</sup>。特应性皮炎的病理特征是表皮异常增生、真皮CD4<sup>+</sup>T细胞和嗜酸性粒细胞浸润以及Th2细胞因子表达增加<sup>[40]</sup>。皮肤屏障功能缺陷在特应性皮炎的发病机制中发挥重要作用。

皮肤由外上层(表皮)、真皮上层和皮下组织组成。朗格汉斯细胞是表皮唯一的APC,具有DC和巨噬细胞的特性,真皮DC分为cDC1、cDC2和单核细胞衍生的DC,具有重叠而又不同的功能<sup>[41]</sup>。抗原穿过受损的皮肤屏障后可被皮肤DC捕获并处理,这些DC迅速迁移至引流淋巴结,在此处激活并促进抗原特异性初始CD4<sup>+</sup>T细胞的增殖和分化为Th2细胞,并产生效应性细胞因子<sup>[42]</sup>。此外,机械性皮肤损伤引发的角质细胞释放的上皮细胞因子,如胸腺基质淋巴细胞生成素和IL-33,作用于皮肤DC使其促进Th2分化并增强皮肤对抗原的免疫应答能力<sup>[43-44]</sup>。Leyva-Castillo等<sup>[45]</sup>发现机械性皮肤损伤会驱动皮肤肥大细胞产生IL-33依赖性的IL-13,进一步减少皮肤DC分泌IL-12,从而抑制Th1对皮肤抗

原的免疫反应。局部阻断IL-13则有助于调控特异性皮炎中的Th2与Th1失衡,并促进针对困扰特异性皮炎患者的皮肤病毒感染的保护性Th1免疫反应。另有研究发现抓挠和皮肤损伤可以上调人类和小鼠皮肤中IL-4的表达,这一过程与嗜碱性粒细胞有关。体外实验表明,用IL-4处理皮肤引流淋巴结DC可以增强其促进Th2细胞分化的能力<sup>[46]</sup>。这些结果表明特异性皮炎中的阻断IL-4R $\alpha$ 可能部分通过靶向DC来抑制皮肤过敏原的刺激。Bangert等<sup>[47]</sup>通过研究接受IL-4R $\alpha$ 阻断剂dupilumab治疗的特异性皮炎患者,观察到LAMP3<sup>+</sup>CCL22<sup>+</sup>成熟DC亚群在dupilumab治疗期间持续存在,该群体通常不存在于健康对照皮肤中。这群细胞表达表皮来源的TSLP受体成分CRLF2,并持续保持Th2相关趋化因子CCL17和CCL22的峰值水平,这两种趋化因子在将CLA<sup>+</sup>CCR4<sup>+</sup>Th2细胞募集到皮肤中至关重要。因此DC及T细胞趋化因子的释放有助于持续维持显著减弱但仍异常调节的特异性皮炎样免疫环境。在2,4-二硝基氯苯诱导的小鼠特异性皮炎模型中,Park等<sup>[48]</sup>发现鞘氨醇-1-磷酸受体2基因缺陷小鼠骨髓来源的DC中CCL17和CCL22的表达异常,揭示了鞘氨醇-1-磷酸受体阻断可能减轻特异性皮炎症状的潜在机制。Toriyama等<sup>[49]</sup>在人类DC和朗格汉斯细胞中发现了一种以前未知的初级纤毛样结构,增进了我们对特异性皮炎免疫失调在细胞层面上的认识。总之,以上研究为DC在特异性皮炎发病机制提供了有价值的见解。深入探究DC在特异性皮炎中的免疫失衡和过敏反应中的作用,将促进针对这一慢性皮肤疾病的靶向治疗策略的发展。

### 3 DC在过敏性疾病治疗中的潜在价值

目前,针对DC在过敏性疾病治疗中的应用,已有多种药物和疗法正在研究和开发中(表1)。过敏原免疫疗法是目前唯一的对因治疗过敏性疾病的方法<sup>[50]</sup>,其主要目标是实现对过敏原的免疫耐受<sup>[51]</sup>,但其缺点包括功效和安全性问题或治疗持续时间长且患者依从性低等。克服这些缺点的一种有效方法是应用基于纳米颗粒的治疗,该疗法将阻断疾病驱动的免疫机制并诱导更持久的免疫耐受。

DC可通过诱导效应T细胞缺失或无反应性以及促进Treg细胞的扩增来诱导免疫耐受。大量实验室研究和临床试验证明,诱导耐受性DC是治疗过敏性疾病的一种有前景的策略<sup>[52]</sup>。Sánchez-Herrero等<sup>[53]</sup>用纯化的自由甘露聚糖在花生刺激的人DC中诱导了耐受性反应,表明其可能是花生口

服免疫疗法中的一种有潜力新型佐剂。研究显示,鸡卵白蛋白(ovalbumin,OVA)与甘露聚糖的结合能够降低DC成熟度,进而减少T细胞的激活<sup>[54-56]</sup>。纳米颗粒则可将有效药物靶向递送至DC,在诱导免疫耐受方面发挥巨大潜力。Wen等<sup>[57]</sup>利用载有OVA的甘露聚糖修饰聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)纳米颗粒(OVA-mann-PLGA NPs),与人moDC共培养。这些纳米颗粒能够促进人moDC产生更多的促炎细胞因子IL-6和TNF- $\alpha$ ,同时减少抗炎细胞因子IL-10的分泌。当使用OVA-mann-PLGA NPs对小鼠进行免疫时,这些致敏的小鼠显示出对OVA过敏原的免疫耐受。综上所述,研究人员通过纯化甘露聚糖,将甘露聚糖与过敏原结合或将甘露聚糖与纳米颗粒结合等手段发现甘露聚糖通过调控DC诱导免疫耐受来改善过敏反应,甘露聚糖可能是通过与DC表面的甘露聚糖受体结合,触发一系列信号传导途径,影响DC的功能。

Zhang等<sup>[58]</sup>发现,使用含有雷帕霉素和NPHEL46-61的纳米颗粒处理的骨髓来源的DC能够抑制CD4<sup>+</sup>T细胞的增殖,并促进Treg细胞的分化。Pivniouk等<sup>[59]</sup>通过气道给药细菌裂解物OM-85,靶向MyD88/TRIF依赖性耐受DC和气道上皮/IL-33/ILC2轴来抑制过敏性哮喘。以上研究表明,靶向DC是一种对过敏性疾病有前景的替代性治疗方案。

近年来,酶促交联技术被应用于降低食物蛋白质的过敏原性<sup>[60]</sup>。这项技术通过分子内或分子间的共价键将蛋白质分子连接起来,形成高分子量的交联过敏原聚合物。酶促交联能够改变蛋白质的构象、表位结合特性、功能属性、电荷分布和分子量,这些变化可能导致其抗原性降低,以及与IgE结合能力减弱<sup>[61-62]</sup>。我们通过漆酶/咖啡酸催化交联与半乳甘露聚糖结合OVA,改变OVA的构象结构,有效调节DC成熟并抑制Th2细胞相关促炎细胞因子的产生,并上调Th1(IFN- $\gamma$ )和Treg(IL-10)的表达,达到调节Th1和Th2免疫平衡<sup>[63]</sup>。也有研究者将虾原肌球蛋白与酪氨酸酶和咖啡酸进行酶交联,发现其可降低虾原肌球蛋白的过敏原性,降低贝类过敏风险<sup>[64]</sup>。目前的研究大多数还处于基础研究阶段,未来需要加强从基础研究到临床应用的转化,以实现这些新技术的临床应用。

### 4 展望

DC在过敏性疾病的发病中发挥启动免疫反应和促进免疫耐受的双重作用,DC亚群的异质性使其在不同过敏性疾病中也发挥不同的功能。DC的



表1 DC在过敏性疾病治疗中的潜在价值

药物类型	靶点	原理	优点	缺点	参考文献
维生素D3衍生物	维生素D受体	促进DC向耐受型表型分化	安全性较高,耐受性好,可长期使用	单独使用疗效有限,需联合治疗	[65]
抗IgE抗体	IgE/FcεRI	阻断IgE与DC高亲和力受体FcεRI	起效快,适用于中重度过敏患者	高成本,可能产生抗药性,不能根治过敏	[66]
TLR激动剂	TLR9	激活DC的特定TLR,诱导免疫耐受或偏向Th1,抑制Th2型反应	可诱导特异性免疫耐受,调节免疫平衡	激活过强可能导致炎症反应,个体差异大	[67-68]
纳米颗粒递送系统	DC表面受体	通过靶向递送抗原或免疫调节剂至DC,促进免疫耐受或调节免疫反应	靶向性强,生物利用度高,可控性好	纳米材料的安全性和长期影响仍需评估	[69]
DC疫苗	DC表面C型凝集素受体	将过敏原偶联到甘露聚糖靶向DC	可实现长期耐受,缩短治疗持续时间,提高患者依从性	制备复杂,成本高,个体差异影响疗效	[70]
IL-10调节剂	IL-10	IL-10调节的DC诱导抗原特异性iTreg,并抑制Th2免疫反应	精准调控免疫反应,副作用较小,可标准化制备	需要针对特定的过敏原进行加载,长期疗效仍需研究	[71]
小分子抑制	NF-κB	抑制DC内关键信号通路,降低DC对过敏原的激活和T细胞活化能力	可调控多种炎症信号,作用机制明确	可能影响正常免疫功能,副作用风险	[72]

免疫调控机制在小鼠模型和临床研究中逐渐被阐明,但将动物模型的研究成果应用于人类过敏性疾病的治疗,还需要进一步的探索。因此深入探究DC在介导Th2细胞免疫紊乱以及相关过敏性疾病发病中的分子机制对于开发新的过敏性疾病治疗手段至关重要。将纳米技术应用用于DC的靶向治疗是新兴的研究技术,设计和开发能用于递送抗原和免疫调节剂且特异性靶向DC的纳米颗粒,可能为过敏性疾病提供新的治疗手段。随着研究的深入,未来可能会有更多的靶向DC的药物和疗法被开发,为患者提供更有效的治疗方案。

参考文献:

[1] STRÓZEK J, SAMOLIŃSKI B K, KŁAK A, et al. The indirect costs of allergic diseases[J]. *Int J Occup Med Environ Health*, 2019, 32(3): 281-290.

[2] IWASAKI N. Th2 cells and macrophages induce novel type-I-hypersensitivity-like reaction[J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2020, 155(6): 369-374.

[3] SUN S, GU Y, WANG J, et al. Effects of fatty acid oxidation and its regulation on dendritic cell-mediated immune responses in allergies: an immunometabolism perspective[J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 7483865.

[4] TUSSIWAND R, GAUTIER E L. Transcriptional regulation of mononuclear phagocyte development[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 533.

[5] BALAN S, SAXENA M, BHARDWAJ N. Dendritic cell subsets and locations[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2019, 348: 1-68.

[6] VILLADANGOS J A, SCHNORRER P. Intrinsic and cooperative antigen-presenting functions of dendritic-cell subsets

in vivo[J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(7): 543-555.

[7] SOZZANI S. Dendritic cell recruitment and activation in autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2017, 85:126-140.

[8] GOSWAMI R, AWASTHI A. Editorial: T cell differentiation and function in tissue inflammation[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 289.

[9] BROWN C C, GUDJONSON H, PRITYKIN Y, et al. Transcriptional basis of mouse and human dendritic cell heterogeneity[J]. *Cell*, 2019, 179(4): 846-863.

[10] BRACHO-SANCHEZ E, HASSANZADEH A, BRUSKO M A, et al. Dendritic cells treated with exogenous indoleamine 2, 3-dioxygenase maintain an immature phenotype and suppress antigen-specific T cell proliferation[J]. *J Immunol Regen Med*, 2019, 5: 100015.

[11] VAN RIJT L S, JUNG S, KLEINJAN A, et al. *In vivo* depletion of lung CD11c+ dendritic cells during allergen challenge abrogates the characteristic features of asthma [J]. *J Exp Med*, 2005, 201(6): 981-991.

[12] SAKURAI S, FURUHASHI K, HORIGUCHI R. et al. Conventional type 2 lung dendritic cells are potent inducers of follicular helper T cells in the asthmatic lung[J]. *Allergol Int*, 2021, 70(3): 351-359.

[13] FEAR V S, LAI S P, ZOSKY G R. et al. A pathogenic role for the integrin CD103 in experimental allergic airways disease[J]. *Physiol Rep*, 2016, 4(21): e13021.

[14] EL-GAMMAL A, OLIVERI J P, HOWIE K, et al. Allergen-induced changes in bone marrow and airway dendritic cells in subjects with asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(2): 169-177.

[15] HAN M, MA J, OUYANG S, et al. The kinase p38α functions in dendritic cells to regulate Th2-cell differentiation and allergic inflammation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(7):

- 805-819.
- [16] PLANTINGA M, GUILLIAMS M, VANHEERSWYNGHEL M, et al. Conventional and monocyte-derived CD11b+ dendritic cells initiate and maintain T helper 2 cell-mediated immunity to house dust mite allergen[J]. *Immunity*, 2013, 38(2): 322-335.
- [17] LEÓN B. Understanding the development of Th2 cell-driven allergic airway disease in early life[J]. *Front Allergy*, 2022, 3: 1080153.
- [18] BACHUS H, MCLAUGHLIN E, LEWIS C, et al. IL-6 prevents Th2 cell polarization by promoting SOCS3-dependent suppression of IL-2 signaling[J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(6): 651-665.
- [19] MAAZI H, BANIE H, ALEMAN MUENCH G R, et al. Activated plasmacytoid dendritic cells regulate type 2 innate lymphoid cell-mediated airway hyperreactivity[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 141(3): 893-905.
- [20] WU M, GAO L, HE M, et al. Plasmacytoid dendritic cell deficiency in neonates enhances allergic airway inflammation via reduced production of IFN- $\alpha$ [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(5): 519-532.
- [21] WARREN C M, JIANG J, GUPTA R S. Epidemiology and burden of food allergy[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2020, 20(2): 6.
- [22] NOWAK-WEGRZYN A, SZAJEWSKA H, LACK G. Food allergy and the gut[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(4): 241-257.
- [23] NOAH T K, KNOOP K A, MCDONALD K G, et al. IL-13-induced intestinal secretory epithelial cell antigen passages are required for IgE-mediated food-induced anaphylaxis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(4): 1058-1073.
- [24] MAZZINI E, MASSIMILIANO L, PENNA G, et al. Oral tolerance can be established via gap junction transfer of fed antigens from CX3CR1+ macrophages to CD103+ dendritic cells[J]. *Immunity*, 2014, 40(2): 248-261.
- [25] WORBS T, HAMMERSCHMIDT S I, FÖRSTER R. Dendritic cell migration in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(1): 30-48.
- [26] KEDMI R, NAJAR T A, MESA K R, et al. A ROR $\gamma$ t+ cell instructs gut microbiota-specific Treg cell differentiation[J]. *Nature*, 2022, 610(7933): 737.
- [27] AKAGBOSU B, TAYYEBI Z, SHIBU G, et al. Novel antigen-presenting cell imparts Treg-dependent tolerance to gut microbiota[J]. *Nature*, 2022, 610(7933): 752.
- [28] WORBS T, BODE U, YAN S, et al. Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(3): 519-527.
- [29] ESTERHÁZY D, LOSCHKO J, LONDON M, et al. Classical dendritic cells are required for dietary antigen-mediated induction of peripheral T(reg) cells and tolerance[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(5): 545-555.
- [30] DUBOIS B, JOUBERT G, GOMEZ DE AGÜERO M, et al. Sequential role of plasmacytoid dendritic cells and regulatory T cells in oral tolerance[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(3): 1019-1028.
- [31] NEELAND M R, ANDORF S, MANOHAR M, et al. Mass cytometry reveals cellular fingerprint associated with IgE+ peanut tolerance and allergy in early life[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1091.
- [32] MARTÍNEZ-BLANCO M, MENCHÉN-MARTÍNEZ D, CÁMARA C, et al. Coculture of human dendritic and T cells for the study of specific T cell-mediated responses against food allergens[J]. *Methods Mol Biol*, 2024, 2717: 175-190.
- [33] KIM K S, HONG S W, HAN D, et al. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine[J]. *Science*, 2016, 351(6275): 858-863.
- [34] TROMPETTE A, GOLLWITZER E S, YADAVA K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis[J]. *Nat Med*, 2014, 20(2): 159-166.
- [35] CAMPBELL C, MCKENNEY P T, KONSTANTINOVSKY D, et al. Bacterial metabolism of bile acids promotes peripheral Treg cell generation[J]. *Nature*, 2020, 581(7809): 475.
- [36] SIKDER M A A, RASHID R B, AHMED T, et al. Maternal diet modulates the infant microbiome and intestinal Flt3L necessary for dendritic cell development and immunity to respiratory infection[J]. *Immunity*, 2023, 56(5): 1098-1114.
- [37] FU L, XIE M, WANG C, et al. *Lactobacillus casei* Zhang alleviates shrimp tropomyosin-induced food allergy by switching antibody isotypes through the NF- $\kappa$ B-dependent immune tolerance[J]. *Molecular Nutrition Food Res*, 2020, 64(10): 1900496.
- [38] LI L, XU X, WANG X, et al. Galectin-9 in synergy with NF- $\kappa$ B inhibition restores immune regulatory capability in dendritic cells of subjects with food allergy[J]. *Clin Exp Immunol*, 2023, 213(2): 155-163.
- [39] LAUGHTER M R, MAYMONE M B C, MASHAYEKHI S, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017[J]. *Br J Dermatol*, 2021, 184(2): 304-309.
- [40] BIEBER T. Atopic dermatitis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(14): 1483-1494.
- [41] RONCHESE F, HILLIGAN K L, MAYER J U. Dendritic cells and the skin environment[J]. *Curr Opin Immunol*, 2020, 64: 56-62.
- [42] MALISSEN B, TAMOUTOUNOUR S, HENRI S. The origins and functions of dendritic cells and macrophages in the skin[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(6): 417-428.
- [43] LEYVA-CASTILLO J M, HENER P, JIANG H, et al. TSLP produced by keratinocytes promotes allergen sensitization through skin and thereby triggers atopic march in mice[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(1): 154-163.
- [44] RANK M A, KOBAYASHI T, KOZAKI H, et al. IL-33-activated dendritic cells induce an atypical TH2-type response[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123(5): 1047-1054.
- [45] LEYVA-CASTILLO J M, DAS M, ARTRU E, et al. Mast cell-derived IL-13 downregulates IL-12 production by skin dendritic cells to inhibit the TH1 cell response to cutaneous antigen exposure[J]. *J Allergy Clin Immunol*,

- 2021, 147(6): 2305-2315.
- [46] LEYVA-CASTILLO J M, DAS M, STRAKOSHA M, et al. IL-4 acts on skin-derived dendritic cells to promote the TH2 response to cutaneous sensitization and the development of allergic skin inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2024, 154(6): 1462-1471.
- [47] BANGERT C, RINDLER K, KRAUSGRUBER T, et al. Persistence of mature dendritic cells, TH2A, and Tc2 cells characterize clinically resolved atopic dermatitis under IL-4R $\alpha$  blockade[J]. *Sci Immunol*, 2021, 6(55): eabe2749.
- [48] PARK S J, IM D S. Blockage of sphingosine-1-phosphate receptor 2 attenuates 2, 4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis in mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(11): 1487-1496.
- [49] TORIYAMA M, RIZALDY D, NAKAMURA M, et al. Dendritic cell proliferation by primary cilium in atopic dermatitis[J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1149828.
- [50] PAVÓN-ROMERO G F, PARRA-VARGAS M I, RAMÍREZ-JIMÉNEZ F, et al. Allergen immunotherapy: current and future trends[J]. *Cells*, 2022, 11(2): 212.
- [51] PFAAR O, BOUSQUET J, DURHAM S R, et al. One hundred and ten years of allergen immunotherapy: a journey from empiric observation to evidence[J]. *Allergy*, 2022, 77(2): 454-468.
- [52] NESS S, LIN S, GORDON J R. Regulatory dendritic cells, T cell tolerance, and dendritic cell therapy for immunologic disease[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 633436.
- [53] SÁNCHEZ-HERRERO S, BENITO-VILLALVILLA C, PALOMARES O. Purified free mannan promotes tolerogenic responses in peanut-stimulated human dendritic cells[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2024, 185(7): 652-658.
- [54] RUPA P, MINE Y. Comparison of glycosylated ovalbumin-monosaccharides in the attenuation of ovalbumin-induced allergic response in a BALB/C mouse model[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(29): 8138-8148.
- [55] RUPA P, NAKAMURA S, KATAYAMA S, et al. Attenuation of allergic immune response phenotype by mannosylated egg white in orally induced allergy in BALB/c mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(39): 9479-9487.
- [56] RUPA P, NAKAMURA S, KATAYAMA S, et al. Effects of ovalbumin glycoconjugates on alleviation of orally induced egg allergy in mice via dendritic-cell maturation and T-cell activation[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(2): 405-417.
- [57] WEN H, QU L, ZHANG Y, et al. A dendritic cells-targeting nano-vaccine by coupling polylactic-co-glycolic acid-encapsulated allergen with mannan induces regulatory T cells[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2021, 182(9): 777-787.
- [58] ZHANG X, LIU D, HE M, et al. Polymeric nanoparticles containing rapamycin and autoantigen induce antigen-specific immunological tolerance for preventing vitiligo in mice[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(7): 1923-1929.
- [59] PIVNIOUK V, GIMENES-JUNIOR J A, EZEI P, et al. Airway administration of OM-85, a bacterial lysate, blocks experimental asthma by targeting dendritic cells and the epithelium/IL-33/ILC2 axis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(3): 943-956.
- [60] AHMED I, CHEN H, LI J, et al. Enzymatic crosslinking and food allergenicity: a comprehensive review[J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2021, 20(6): 5856-5879.
- [61] LV L, TIAN S, AHMED I, et al. Effect of laccase-catalyzed cross-linking on the structure and allergenicity of *Paralichthys olivaceus* parvalbumin mediated by propyl gallate[J]. *Food Chem*, 2019, 297: 124972.
- [62] AHMED I, LIN H, XU L, et al. Immunomodulatory effect of laccase/caffeic acid and transglutaminase in alleviating shrimp tropomyosin (Met e 1) allergenicity[J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(29): 7765-7778.
- [63] AHMED I, OUYANG S, WU S, et al. Laccase/caffeic acid-catalyzed crosslinking coupled with galactomannan alters the conformational structure of ovalbumin and alleviates Th2-mediated allergic asthma[J]. *Food Sci Hum Wellness*, 2024, 13(4): 1962-1973.
- [64] AHMED I, LIN H, LI Z, et al. Tyrosinase/caffeic acid cross-linking alleviated shrimp (*Metapenaeus ensis*) tropomyosin-induced allergic responses by modulating the Th1/Th2 immunobalance[J]. *Food Chemistry*, 2021, 340: 127948.
- [65] NAGY N A, LOZANO VIGARIO F, SPARRIUS R, et al. Liposomes loaded with vitamin D3 induce regulatory circuits in human dendritic cells[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1137538.
- [66] WOOD R A, TOGIAS A, SICHERER S H, et al. Omalizumab for the treatment of multiple food allergies[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(10): 889-899.
- [67] ALBERCA-CUSTODIO R W, FAUSTINO L D, GOMES E, et al. Allergen-specific immunotherapy with liposome containing CpG-ODN in murine model of asthma relies on MyD88 signaling in dendritic cells[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 692.
- [68] ALBERCA R W, GOMES E, RUSSO M. CpG-ODN signaling via dendritic cells-expressing MyD88, but not IL-10, inhibits allergic sensitization[J]. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9(7): 743.
- [69] KHIWKAMROP P, KAEWRAEMRUEN C, MANIPUNTEE C, et al. Immunosuppressive polymeric nanoparticles targeting dendritic cells alleviate lupus disease in *Fcgr2b*<sup>-/-</sup> mice by mediating antigen-specific immune tolerance[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8313.
- [70] BENITO-VILLALVILLA C, SORIA I, SUBIZA J L, et al. Novel vaccines targeting dendritic cells by coupling allergoids to mannan[J]. *Allergo J Int*, 2018, 27(8): 256-262.
- [71] HEINL P V, GRAULICH E, WEIGMANN B, et al. IL-10-modulated dendritic cells from birch pollen- and hazelnut-allergic patients facilitate Treg-mediated allergen-specific and cross-reactive tolerance[J]. *Allergy*, 2024, 79(10): 2826-2839.
- [72] NAVARRO H I, LIU Y, FRASER A, et al. RelB-deficient autoinflammatory pathology presents as interferonopathy, but in mice is interferon-independent[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 152(5): 1261-1272.

(责任编辑:刘建滔)